

4-Amino-3-quinolinecarboxylic acids and esters-antisecretory anti-ulcer compounds.

Patent number: DE3011490
Publication date: 1981-03-12
Inventor: MUNSON JUN HARRY RANDALL; ALPHIN REEVIS STANCIL
Applicant: ROBINS CO INC A H
Classification:
- International: C07D215/54; C07D215/00; (IPC1-7): C07D215/16; A61K31/47
- european: C07D215/54
Application number: DE19803011490 19800325
Priority number(s): US19790023981 19790326; US19800127153 19800304

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE3011490

Abstract of corresponding document: **US4343804**

A method of reducing gastric acidity and treating peptic ulcers and pharmaceutical compositions therefor with certain 4-amino-3-quinolinecarboxylic acids and esters are disclosed. Illustrative of compounds useful in the method which relies on activity as antisecretory activity is the novel compound ethyl 8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)amino]-3-quinolinecarboxylate which has the formula:

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(11) **DE 30 11 490 A 1**

(51) Int. Cl. 3:
C 07 D 215/16
A 61 K 31/47

(30) Unionspriorität: (32) (33) (31)
26.03.79 US 23981 04.03.80 US 127153

(72) Erfinder:
Munson jun., Harry Randall; Alphin, Reavis Stancil,
Richmond, Va., US

(71) Anmelder:
A. H. Robins Co. Inc., Richmond, Va., US

(74) Vertreter:
Berg, W., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Stapf, O., Dipl.-Ing.;
Schwabe, H., Dipl.-Ing.; Sandmair, K., Dipl.-Chem. Dr.jur.
Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

(54) 4-Amino-3-chinolincarbonsäure und Derivate davon, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und
ihre Verwendung

DE 30 11 490 A 1

DE 30 11 490 A 1

DR. BERG DIPLO.-ING. STAPP
DIPLO.-ING. SCHWABE DR. DR. SANDMAIR
PATENTANWÄLTE
8000 MÜNCHEN 80 - MAUERKIRCHERSTR. 45

3011490

NACHGEREICHT

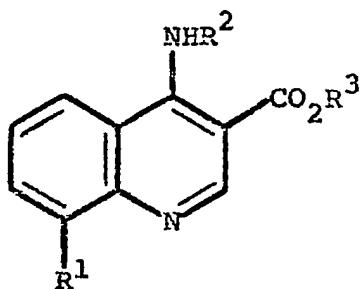
P 30 11 490.0

A.H. Robins Co.

Anwaltsakte 30 786

①

Besonders wirksame Verbindung zur Kontrolle der Magen-
sekretion und/oder der Behandlung oder Verhinderung von
Magengeschwüren, ausgewählt aus 4-Amino-3-chinolincarboxy-
laten der allgemeinen Formel



in welcher

130011/0578

R¹ Niedrigalkyl, Phenyl, O-Niedrigalkyl, S-Niedrigalkyl,
Halogen, Trifluormethyl, Cyano oder Dialkylamino,
R² Niedrigalkyl, Phenyl, Phenylniedrigalkyl oder Phenyl,
das durch 1 bis 3 Reste substituiert ist, die Niedrigal-
kyl, O-Niedrigalkyl, S-Niedrigalkyl, Halogen, Cyano,
Hydroxy, Carbamoyl, Carboxy, Acetyl, Trifluormethyl und/
oder Nitro sind,
R³ Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkyldimethylamino,
Niedrigalkyl-niedrigalkoxy oder Allyl bedeutet,
und die pharmazeutisch verträglichen Additionssalze dersel-
ben.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch ge-
kennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-me-
thylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch ge-
kennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-me-
thylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch ge-
kennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-meth-
oxyphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch ge-

k e n n z e i c h n e t, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylthiophenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylthiophenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-trifluormethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-trifluormethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

10. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-4-[(2-äthoxyphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat ist.

11. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-4-[(2-äthoxyphenyl)-

- 4 -

amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

12. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-4-[(2-äthylphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat ist.

13. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-4-[(2-äthylphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat.Phosphat (1:2) ist.

14. Verbindung nach Anspruch 1; dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-4-[(2,6-dichlorphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat ist.

15. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-äthoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

16. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-äthoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

17. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-äthoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

- 5 -

18. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-äthoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

19. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-5-methyl-3-chinolincarboxylat ist.

20. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-5-methyl-3-chinolincarboxylat.Dihydrochlorid ist.

21. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-8-methyl-3-chinolincarboxylat ist.

22. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-8-methyl-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

23. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methyl-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Monohydrochlorid ist.

- 6 -

24. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-(1-methyläthyl)-phenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

25. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-chlor-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

26. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-4-[(2-chlor-6-methylphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat. Monohydrochlorid ist.

27. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2,3-dimethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Monosulfat ist.

28. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie 1-Methyläthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Monohydrochlorid-monohydrat ist.

29. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Äthansulfonat (1:1) (Salz) ist.

- 3.

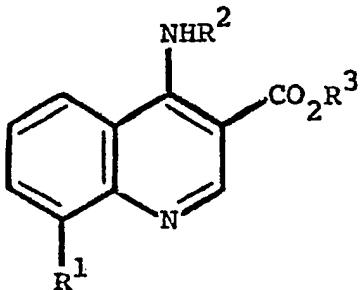
30. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-aminol-3-chinolincarboxylat.2-Hydroxyäthan-sulfonat (1:) (Salz) ist.

31. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2,6-dimethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

32. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-methoxy-4-[(2,6-dimethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrobromid ist.

33. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie Äthyl-8-dimethylamino-4-[(2-methylphenyl)-aminol-3-chinolincarboxylat ist.

34. Pharmazeutische Zubereitung zur Inhibierung der Sekretion von Magensäure und/oder zur Behandlung von Magenschwür bei Säugetieren, enthaltend einen pharmazeutischen Träger und eine wirksame Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel



in welcher

R^1 Niedrigalkyl, Phenyl, O-Niedrigalkyl, S-Niedrigalkyl,

Halogen, Trifluormethyl, Cyano oder Dialkylamino,

R^2 Niedrigalkyl, Phenyl, Phenyl-niedrigalkyl oder Phenyl,

das durch 1 bis 3 Reste substituiert ist, die Niedrigal-

kyl, O-Niedrigalkyl, S-Niedrigalkyl, Halogen, Cyano,

Hydroxy, Carbamoyl, Carboxy, Acetyl, Trifluormethyl und/

oder Nitro sind,

R^3 Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkyldimethylamino,

Niedrigalkyl-niedrigalkoxy oder Allyl bedeutet,

und die pharmazeutisch verträglichen Additionssalze dersel-
ben.

35. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch ge-
kennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-meth-
oxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

36. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch ge-
kennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-meth-
oxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]3-chinolincarboxylat. Hydro-
chlorid ist.

37. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

38. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

39. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylthiophenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

40. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylthiophenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

41. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2-trifluormethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

42. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2-trifluormethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

3011490

- 10 -

43. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-4-[(2-äthoxyphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat ist.

44. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-4-[(2-äthoxyphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid ist.

45. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-4-[(2-äthylphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat ist.

46. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-4-[(2-äthylphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat. Phosphat (1:2) ist.

47. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-4-[(2,6-dichlorphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat ist.

48. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-äthoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

3011490

- M -

49. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-äthoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

50. Zubereitung nach Anspruch 34., dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-äthoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

51. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-äthoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

52. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-5-methyl-3-chinolincarboxylat ist.

53. Zubereitung nach Anspruch 34!, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-5-methyl-3-chinolincarboxylat.Dihydrochlorid ist.

54. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch ge-

- 12 -

k e n n z e i c h n e t, daß die Verbindung Äthyl-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-8-methyl-3-chinolincarboxylat ist.

55. Zubereitung nach Anspruch 34., d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß die Verbindung Äthyl-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-8-methyl-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid ist.

56. Zubereitung nach Anspruch 34., d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2,6-dimethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat
ist.

57. Zubereitung nach Anspruch 34., d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2,6-dimethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrobromid ist.

58. Zubereitung nach Anspruch 34., d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß die Verbindung Äthyl-8-methyl-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Monohydrochlorid ist.

59. Zubereitung nach Anspruch 34. d a d u r c h g e -
k e n n z e i c h n e t, daß die Verbindung Äthyl-8-meth-

- 13 -

oxy-4-[[2-(1-methyläthyl)-phenyl]-amino]-3-chinolincarboxy-
lat ist.

60. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch ge-
kennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-chlor-
4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

61. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch ge-
kennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-4-[(2-
chlor-6-methylphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxy-
lat. Monohydrochlorid ist.

62. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch ge-
kennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-meth-
oxy-4-[(2,3-dimethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Mo-
nosulfat ist.

63. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch ge-
kennzeichnet, daß die Verbindung 1-Methyläthyl-
8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxy-
lat. Monohydrochlorid-monohydrat ist.

64. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch ge-
kennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-meth-
oxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Äthan-

NACHGEREICHT

3011490

-14-

sulfonat (1:1) (Salz) ist.

65. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. 2-Hydroxyäthansulfonat (1:1) (Salz) ist.

66. Zubereitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Äthyl-8-Dimethylamino-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat ist.

130011/0578

DR. BERG DIPL.-ING. STAPF
DIPL.-ING. SCHWABE DR. DR. SANDMAIR

PATENTANWÄLTE

Postfach 860245 · 8000 München 86

3011490

- 15 -

Dr. Berg Dipl.-Ing. Stapf und Partner, P.O.Box 860245, 8000 München 86

Ihr Zeichen
Your ref.

Unser Zeichen
Our ref. 30 786

Mauerkircherstraße 45
8000 MÜNCHEN 80

25. März 1980

Anwaltsakte-Nr.: 30 786

A. H. ROBINS COMPANY, INC.

R i c h m o n d, Virginia / USA

4-Amino-3-chinolincarbonsäure und Derivate davon, Verfahren
zur Herstellung dieser Verbindungen und ihre Verwendung

X/R

130011/0578

- /2 -

(089) 988272
988273
988274
983310

Case 379-CIP

Telegramme:
BERGSTAPPATENT München
TELEX:
0524560 BERG d

Bankkonten: Hypo-Bank München 4410122850
(BLZ 70020011) Swift Code: HYPO DE MM
Bayer. Vereinsbank München 453100 (BLZ 70020270)
Postcheck München 65343-808 (BLZ 70010080)

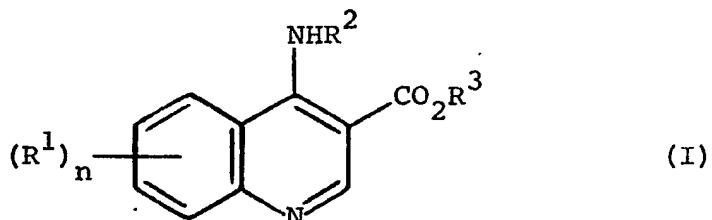
Die vorliegende Erfindung betrifft gewisse 4-Amino-3-chinolincarbonsäuren und deren Ester, neue pharmazeutische Zubereitungen und deren Verwendung. Insbesondere betrifft die Erfindung gewisse 4-Amino-3-chinolincarbonsäuren und deren Ester, welche die durch sekretionsanregende Mittel, wie Histamin, Tetragastrin und Nahrungsmittel angeregte Magensekretion herabsetzen, und als solche für die Verhütung oder die Behandlung von Magengeschwüren bei Säugetieren brauchbar sind. Gewisse dieser Verbindungen sind neu.

Die diuretische und antidepressive Aktivität von gewissen 4-Anilino-3-chinolincarbonsäureestern und deren 6-Chlor-derivaten wurde von Hanifin, J.W. in der US-Patentschrift 3 470 186 und in J. Med. Chem., 1969, 12(6), 1096 bis 1097, offenbart.

Kermack et al. scheinen in J. Chem. Soc., 1951, 1389 bis 1392 die Herstellung von in 6-Stellung substituierten 4-Anilino-3-chinolincarbonsäuren und deren Estern zu offenbaren. Sen et al. scheinen in J. Indian Chem. Soc., 34, 906 bis 908 (1957) die Herstellung von in 7-Stellung substituierten 4-Amino-3-chinolincarbonsäureamiden zu offenbaren. Elslager et al. beschreiben in J. Med. Pharm. Chem., 5, 546 bis 558 (1962) die Herstellung von 4-Anilino-7-chlor-3-chinolincarbonsäure und ihres Äthylesters.

Vor dem Prioritätstag der vorliegenden Anmeldung wurden antisekretorische oder Antiulcer-Aktivitäten für 4-Amino-3-chinolincarbonsäuren und deren Ester nicht beschrieben.

Die zur Inhibierung der Sekretion von Chlorwasserstoffsäure und der Behandlung von Magengeschwüren bei Säugetieren brauchbaren Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind 4-Amino-3-chinolincarbonsäuren und deren Ester, welche die nachfolgende allgemeine Formel I



aufweisen, in welcher

R¹ Niedrigalkyl, Phenyl, O-Niedrigalkyl, S-Niedrigalkyl,

Halogen, Trifluormethyl, Cyano und/oder Dialkylamino,

R² Niedrigalkyl, Phenyl, Phenylniedrigalkyl und/oder Phenyl, das durch 1 bis 3 Reste substituiert ist, die Niedrigalkyl, O-Niedrigalkyl, S-Niedrigalkyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Carbamoyl, Carboxy, Acetyl, Trifluormethyl und/oder Nitro sind,

R³ Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkyldimethylamino, Niedrigalkyl-niedrigalkoxy und/oder Allyl,

n 0, 1 oder 2 bedeutet,

und die pharmazeutisch verträglichen Additionssalze derselben.

Die antisekretorische Wirkung des herabgesetzten Flusses von Magensaft und Chlorwasserstoffsäure bei Ratten mit Pylorusligatur wurde nach der oralen, subkutanen, intraperitonealen, intraduodenalen und intravenösen Verabreichung der Ester der 4-Amino-3-chinolincarbonsäuren der vorliegenden Erfindung anschaulich gezeigt. Eine wirksame Verringerung der Ulceration wurde ebenfalls bei Ratten mit Pylorusligatur demonstriert. Es wurde ferner auch für die Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel I gezeigt, daß sie eine beispielsweise durch Histamin, Tetragastrin und Methacholin induzierte Magensekretion verringern. Die Magensäurebildung bei Hunden mit "Heidenhain-Beutel" (Heidenhain pouch), die durch Nahrungsmittelzufuhr stimuliert worden waren, war ebenfalls herabgesetzt.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein neues Verfahren zur Steuerung der überschüssigen Magensäurebildung bei Säugetieren zu schaffen, welches die Verabreichung einer, die Säure reduzierende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher die Reste R^1 , R^2 , R^3 und der Index n die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, umfaßt.

Weiterhin wird ein neues Verfahren zur Behandlung von Säugetieren gegen Magengeschwürbildung geschaffen, welches die

Verabreichung einer wirksamen Menge, die eine ein Magengeschwür inhibierende Menge einer 4-Amino-3-chinolincarbon-säure oder deren Esterverbindung der allgemeinen Formel I, in welcher die Reste R¹, R², R³ und der Index n die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, umfaßt.

Weiterhin ist vorgesehen, neue 4-Amino-3-chinolincarbonsäuren und deren Ester zu schaffen, die hinsichtlich ihrer Kontrollwirkung auf die Bildung von Magengeschwüren wirksam sind.

Es sollen ferner pharmazeutische Zubereitungen für verschiedene Verabreichungswege von gewissen Verbindungen der vorliegenden Erfindung geschaffen werden, die geeignete pharmazeutische Träger enthalten.

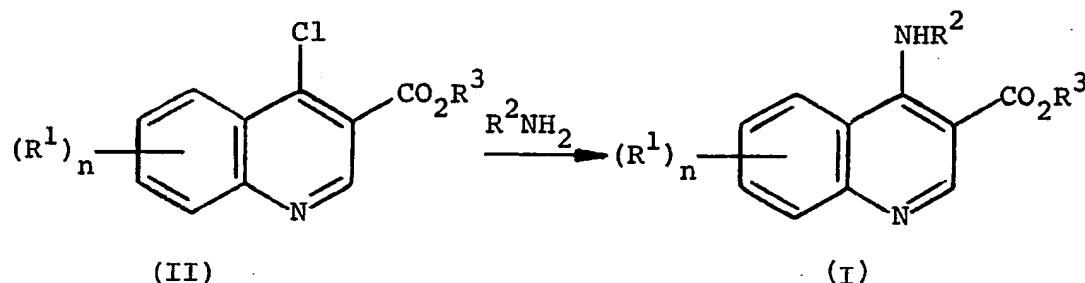
Weitere Aufgaben und Vorteile der vorliegenden Erfindung, sowie die beste Arbeitsweise, um die vorliegende Erfindung zu verifizieren, ergeben sich für den Fachmann aus der nachfolgenden Beschreibung und den nachfolgenden Ansprüchen.

Der Ausdruck "Niedrigalkyl", wie er in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet wird, umfaßt geradkettige und verzweigtkettige Reste von bis zu 8 Kohlenstoffatomen einschließlich, wobei Beispiele derartiger Gruppen Methyl, Äthyl, Pro-

pyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Amyl, Isoamyl, Hexyl, Heptyl, Octyl und dergleichen sind.

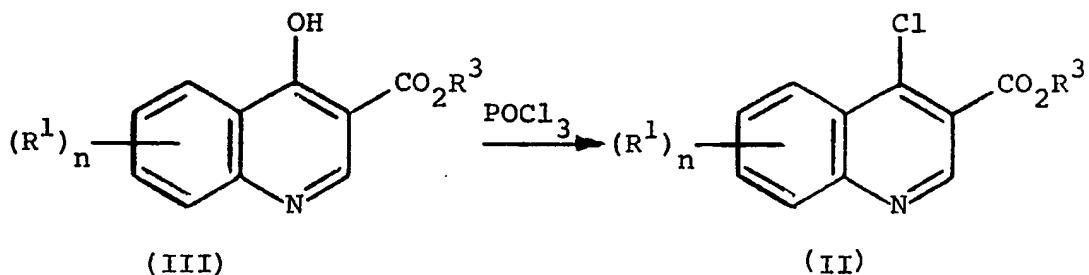
Repräsentative Reste für die "Phenylniedrigalkyl"-Reste sind Benzyl (Phenylmethyl), α -Methylbenzyl, Phenyläthyl, Phenylpropyl, Phenylbutyl, und dergleichen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden aus geeigneten 4-Chlor-3-chinolincarbonsäureestern hergestellt, wie dies durch die nachfolgende Gleichung gezeigt wird:



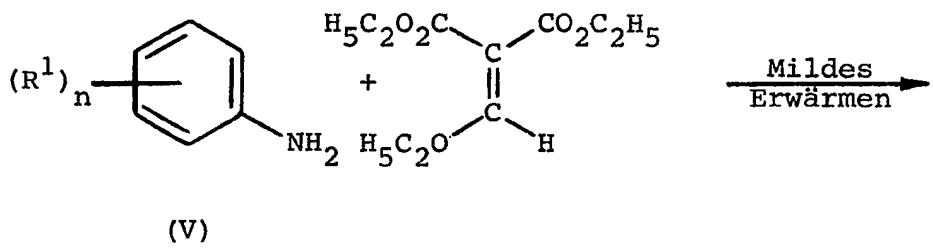
worin die Reste R^1 , R^2 und der Index n die gleiche Bedeutung wie oben besitzen und der Rest R^3 Niedrigalkyl ist.

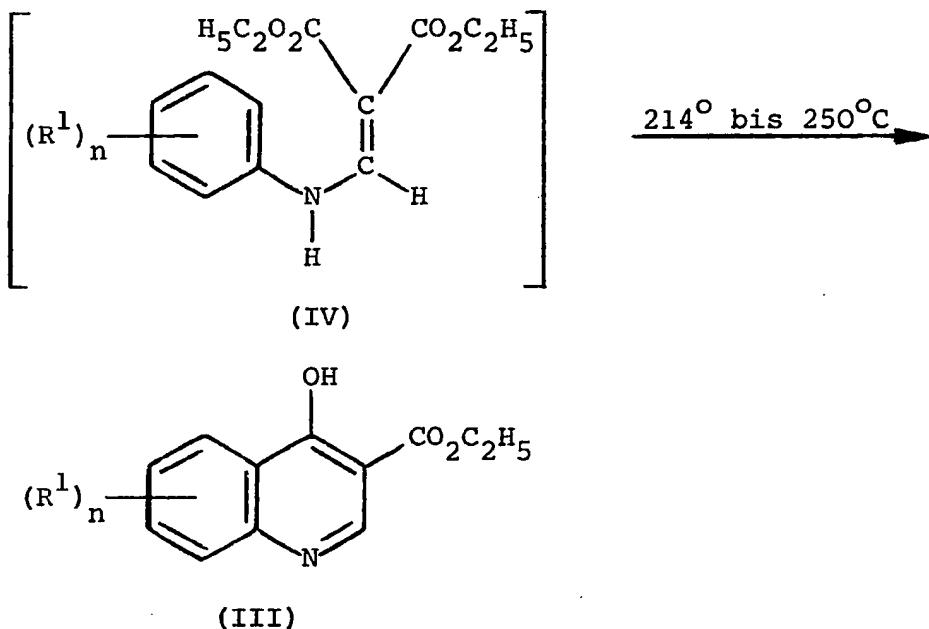
Die Verbindungen der allgemeinen Formel II werden durch Chlorieren von geeigneten 4-Hydroxy-3-chinolincarbonsäure-estern mit Phosphoroxychlorid gewöhnlich nach dem von Kermack & Storey, J. Chem. Soc., 1951, Seiten 1389 bis 1392, beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Reaktion läuft nach der nachstehenden Gleichung ab



wobei in den Formeln der Rest R^1 und der Index n die gleiche Bedeutung wie oben besitzen, und der Rest R^3 Niedrigalkyl bedeutet.

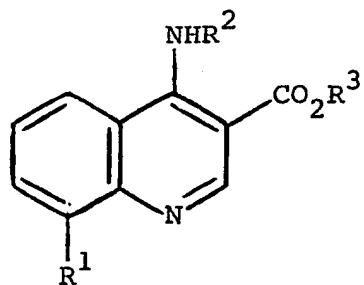
Die Verbindungen der allgemeinen Formel III, in denen R³
Äthyl ist, werden durch Erhitzen einer Mischung von geeignet
substituierten Anilinen und Diäthyläthoxymethylenmalonat
unter Bildung eines Anilinacrylats als Zwischenverbindung
und anschließender Cyclisierung in einem hochsiedenden Lö-
sungsmittel, wie Diphenyloxid hergestellt, wie dies von
Price und Roberts in J. Amer. Chem. Soc., 68, 1204 bis 1208,
beschrieben wurde. Die Reaktion wird durch die nachfolgende
Gleichung wiedergegeben:





Säuren ($R^3 = H$) der vorliegenden Erfindung können aus den Estern ($R^3 = \text{Niedrigalkyl}$) durch übliche Hydrolyseverfahren, und andere Ester der vorliegenden Erfindung können durch übliche Verfahren der Umesterung hergestellt werden.

Die wegen ihrer Wirksamkeit für die Kontrolle der Magensekretion und/oder der Behandlung oder Verhinderung von Magengeschwüren bei Säugetieren bevorzugten Verbindungen haben die nachstehende allgemeine Formel



in welcher

R¹ Niedrigalkyl, Phenyl, O-Niedrigalkyl, S-Niedrigalkyl,
Halogen, Trifluormethyl, Cyano und/oder Dialkylamino,

R² Niedrigalkyl, Phenyl, Phenylniedrigalkyl und/oder Phenyl,
das durch 1 bis 3 Reste substituiert ist, die Niedrigal-
kyl, O-Niedrigalkyl, S-Niedrigalkyl, Halogen, Cyano,
Carbamoyl, Carboxy, Acetyl, Trifluormethyl und/oder
Nitro sind,

R³ Wasserstoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkyldimethylamino,
Niedrigalkyl-niedrigalkoxy und/oder Allyl bedeutet,
und die pharmazeutisch verträglichen Additionssalze dersel-
ben.

Beispielsweise wurde gefunden, daß Äthyl-8-methoxy-4-[(2-
methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid bei
durch Histamin induzierter Magensekretion über 43 % wirksa-
mer ist als Äthyl-6-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-
chinolincarboxylat bei der Hälfte des Dosierungsspiegels.

Unter Verwendung des vorstehend beschriebenen Verfahrens
von Price und Roberts wurden die nachfolgenden Äthyl-4-hy-
droxy-3-chinolincarboxylate der allgemeinen Formel II aus
Diäthyläthoxymethoxymalonat und Anilin, oder bekannten Ani-
linderivaten, wie folgt hergestellt:

Aethyl-4-hydrochinolin-3-carboxylat aus Anilin; Schmelzpunkt
280° bis 283° C.

Aethyl-4-hydroxy-8-methoxy-3-chinolincarboxylat aus 2-Methoxy-
anilin; Schmelzpunkt 243° bis 246° C.

Aethyl-4-hydroxy-8-äthoxy-3-chinolincarboxylat aus 2-Äthoxy-
anilin; Schmelzpunkt 198° bis 200° C.

Aethyl-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-3-chinolincarboxylat aus 2,5-
Dimethoxyanilin; Schmelzpunkt 197° bis 199,5° C.

Aethyl-4-hydroxy-8-methoxy-5-methyl-3-chinolincarboxylat aus
2-Methoxy-5-methylanilin; Schmelzpunkt 180° bis 182° C.

Aethyl-4-hydroxy-8-phenyl-3-chinolincarboxylat aus 2-Aminobi-
phenyl; Schmelzpunkt 250° bis 252,5° C.

Aethyl-4-hydroxy-8-methyl-3-chinolincarboxylat aus 2-Methyl-
anilin; Schmelzpunkt 271° bis 274° C.

Aethyl-4-hydroxy-8-trifluormethyl-3-chinolincarboxylat aus
2-Trifluormethylanilin; Schmelzpunkt 211° bis 213,5° C.

Aethyl-4-hydroxy-8-methylthio-3-chinolincarboxylat aus 2-Me-
thylthioanilin; Schmelzpunkt 201° bis 204° C.

Aethyl-4-hydroxy-8-chlor-3-chinolincarboxylat aus 2-Chlorani-
lin; Schmelzpunkt 255° bis 259° C.

Aethyl-4-hydroxy-6,8-dimethyl-3-chinolincarboxylat aus 2,4-
Dimethylanilin.

Aethyl-4-hydroxy-6-methoxy-3-chinolincarboxylat aus 4-Meth-
oxyanilin; Schmelzpunkt 283° bis 287° C.

Aethyl-4-hydroxy-8-cyano-3-chinolincarboxylat aus 2-Cyanoani-
lin; Schmelzpunkt 234° bis 236° C.

Äthyl-4-hydroxy-7-methoxy-3-chinolincarboxylat aus 3-Methoxyanilin; Schmelzpunkt 280° bis 282,5°C.

Äthyl-4-hydroxy-8-dimethylamino-3-chinolincarboxylat aus 2-Dimethylaminoanilin; Schmelzpunkt 176° bis 180°C.

Das Herstellungsverfahren 1 erläutert den für die Herstellung der 4-Chlorverbindungen der allgemeinen Formel II, welche die zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I verwendeten Ausgangsmaterialien sind, angewandten Syntheseweg.

Herstellungsverfahren 1

Äthyl-4-chlor-8-methoxy-3-chinolincarboxylat

Eine gerührte Mischung von Äthyl-4-hydroxy-8-methoxychinolin-3-carboxylat (66,63 g; 0,269 Mol) und Phosphoroxychlorid (350 ml) wurde solange erwärmt, bis sich der Feststoff aufgelöst hatte und anschließend 2 Stunden lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen auf unterhalb 100°C wurde die Mischung in einem Drehverdampfer eingeengt. Das zurückbleibende Öl wurde in 100 ml Aceton aufgelöst und die Lösung auf eine Mischung von Eis/Wasser (800 ml) gegossen. Die Mischung wurde mit 6n-Natriumhydroxidlösung neutralisiert und das feste Produkt nacheinander mit Methylenchlorid-Anteilen zu 450 ml, 250 ml und 100 ml extrahiert. Die Extrakt-

te wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wodurch man 68,16 g Rohprodukt erhielt. Dieses Rohprodukt wurde in 500 ml heißem Toluol gelöst und zur Entfernung einer geringen Menge von unlöslichem Material filtriert. Die Toluollösung wurde durch ein Bett von 250 g Fluorisil filtriert, gefolgt von 2 l Toluol und 4 l Chloroform. Die gereinigte Lösung wurde eingeengt und man erhielt 64,17 g eines Öls (89 %), das beim Abkühlen zu einem beinahe weißen Feststoff auskristallisierte. Der Feststoff hatte einen Schmelzpunkt von 75° bis 77°C.

Analyse für $C_{13}H_{12}NO_3Cl$:

Berechnet: C 58,77 %, H 4,55 %, N 5,27 %;

Gefunden : C 58,58 %, H 4,61 %, N 5,33 %.

Herstellungsverfahren 2 bis 15

Unter Verwendung der Arbeitsweise von Herstellungsverfahren 1 und Einsetzen geeigneter, oben angeführter Äthyl-4-hydroxy-3-chinolincarboxylate der allgemeinen Formel III wurden die nachfolgenden Äthyl-4-chlor-chinolin-3-carboxylate hergestellt und direkt verwendet.

- (2) Äthyl-4-chlor-3-chinolincarboxylat;
- (3) Äthyl-4-chlor-8-äthoxy-3-chinolincarboxylat;
- (4) Äthyl-4-chlor-5,8-dimethoxy-3-chinolincarboxylat;
- (5) Äthyl-4-chlor-8-methoxy-5-methyl-3-chinolincarboxylat;
- (6) Äthyl-4-chlor-8-phenyl-3-chinolincarboxylat;

- 27 -

- (7) Äthyl-4-chlor-8-methyl-3-chinolincarboxylat;
- (8) Äthyl-4-chlor-8-trifluormethyl-3-chinolincarboxylat;
- (9) Äthyl-4-chlor-8-methylthio-3-chinolincarboxylat;
- (10) Äthyl-4,8-dichlor-3-chinolincarboxylat;
- (11) Äthyl-4-chlor-6,8-dimethyl-3-chinolincarboxylat;
- (12) Äthyl-4-chlor-6-methoxy-3-chinolincarboxylat;
- (13) Äthyl-4-chlor-8-cyano-3-chinolincarboxylat;
- (14) Äthyl-4-chlor-7-methoxy-3-chinolincarboxylat;
- (15) Äthyl-4-chlor-8-(dimethylamino)-3-chinolincarboxylat.

Ein allgemeines Verfahren zur Herstellung von Estern der allgemeinen Formel I ($R^3 =$ Niedrigalkyl) der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß man einen geeigneten 4-Chlor-3-chinolincarbonsäureester mit einem geeigneten Amin in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, umsetzt, die Reaktion mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und die Temperatur und die Zeit zur Vervollständigung der Reaktion modifiziert. In manchen Fällen kann das reagierende Amin als Reaktionslösungsmittel verwendet werden. Für das Umkristallisieren können viele verschiedene Lösungsmittel verwendet werden. Zur Herstellung der freien Base aus einem Salz wird das Salz gelöst und eine Base, wie Natriumhydroxid zugesetzt, und die freie Base mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel extraktiv aufgenommen. Zur Herstellung von zusätzlichen Salzen wird die freie Base

mit einer alkoholischen Lösung einer Säure, beispielsweise Phosphorsäure oder Schwefelsäure, gemischt.

Die vorstehende Anleitung ist eine allgemeine Beschreibung für die Herstellung der erfindungsgemäßen Ester. Die folgenden Beispiele 1 und 2 erläutern ganz allgemein die Herstellung der Esterverbindungen. Die Ester der Beispiele 3 bis 71 und 74 bis 80 wurden ebenfalls durch Umsetzen des geeigneten Amins mit dem geeigneten Äthyl-4-chlor-3-chinolincarboxylat, ausgewählt aus den Herstellungsverfahren 1 bis 15, hergestellt. Die Beispiele 81 bis 84 und 89 erläutern die Herstellung von Estern, in denen R³ Niedrigalkyl, Niedrigalkyldimethylamino, Niedrigalkyl-niedrigalkoxy oder Allyl ist, durch Umesterung von Estern, in denen R³ Niedrigalkyl ist. Die Herstellung von Säuren und deren Säuresalze der allgemeinen Formel I (R³ = H) wird in den Beispielen 72 und 73 erläutert, worin der Ester zur Säure hydrolysiert wird. Metallsalze der Säuren, wie beispielsweise Alkalimetallsalze, können ebenfalls mittels üblicher Verfahren durch Umsetzen mit einer Alkalimetallbase und Isolieren der Salze erhalten werden. Die Beispiele 85 bis 88 erläutern die Umwandlung der freien Basen von Estern dieser Erfindung in ihre Säureadditionssalze. Die physikalischen Daten und die erhaltenen Analysen sind in den Tabellen I und II niedergelegt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen, wie bereits oben erwähnt, lediglich zur detaillierten Erläuterung der vorliegenden Erfindung und sollen diese in keiner Weise einschränken.

B e i s p i e l 1

Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 5,31 g (19,98 mMol) von Äthyl-4-chlor-8-methoxy-3-chinolincarboxylat, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuren, wurden 2,15 g (20,06 mMol) o-Toluidin, gelöst in 40 ml Tetrahydrofuran, zugegeben. Die Lösung wurde unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei 60°C 18 Stunden lang gerührt. Der gelbe feste Niederschlag wurde abfiltriert und mit Isopropyläther gewaschen; Ausbeute 7,13 g (95,7 %). Das Produkt wurde dreimal aus Methylenchlorid: Äthylacetat umkristallisiert; Schmelzpunkt 191° bis 193,5°C.

Analyse für C₂₀H₂₁ClN₂O₃:

Berechnet: C 64,43 %, H 5,68 %, N 7,51 %;

Gefunden : C 64,36 %, H 5,65 %, N 7,62 %.

B e i s p i e l 2

Äthyl-4-(phenylamino)-8-methoxy-3-chinolincarboxylat

Zu einer Lösung von 6,0 g (22,5 mMol) Äthyl-4-chlor-8-methoxy-3-chinolincarboxylat in 80 ml Tetrahydrofuran wurden

2,3 g (24,8 mMol) Anilin in 60 ml Tetrahydrofuran zugegeben.

Die Lösung wurde kurz erwärmt und nach Stehenlassen während eines Zeitraums von 10 Minuten begann ein gelber Feststoff auszufallen. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 18 Stunden lang gehalten. Das Lösungsmittel wurde in einem Drehverdampfer abgedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Methanol gelöst und der p_H -Wert leicht basisch (p_H -Wert 8) mit Natriumbicarbonat gemacht. Wasser (700 ml) wurde zugegeben, worauf sich ein Öl bildete, das sich verfestigte und nach Stehenlassen einen zusätzlichen auskristallisierten Feststoff lieferte. Der Feststoff wurde abfiltriert, an der Luft getrocknet und man erhielt 6,9 g (95 %) Rohmaterial. Der Feststoff wurde in 300 ml heißem Isooctan gelöst, die Lösung mit Tierkohle versetzt und filtriert. Das Volumen des Filtrats wurde auf 150 ml eingeengt. Nach Abkühlen wurden blaßgelbe Nadeln abgetrennt; 6,5 g (89 %); Schmelzpunkt 120° bis 121°C.

Analyse für $C_{19}H_{18}N_2O_3$:

Berechnet: C 70,79 %, H 5,63 %, N 8,69 %;

Gefunden : C 70,91 %, H 5,65 %, N 8,77 %.

B e i s p i e l e 3 bis 71

3. Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat durch Neutralisation von Beispiel 1.

4. Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincar-

oxylat.Sulfat (1:1) aus Beispiel 3 und Schwefelsäure.

5. Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Phosphat (1:1) aus Beispiel 3 und Phosphorsäure.

6. Äthyl-8-methoxy-4-(phenylamino)-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 1 und Anilin.

7. Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat.Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 1 und o-Anisidin.

8. Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylthiophenyl)-amino]-3-chino-lincarboxylat.Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 1 und 2-Methylthioanilin.

9. Äthyl-4-[(2-chlorphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 1 und 2-Chlor-anilin.

10. Äthyl-4-[(2-cyanophenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 1 und 2-Amino-benzonitril.

11. Äthyl-4-[(2-trifluormethylphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolincarboxylat.Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 1 und 2-Trifluormethylanilin.

12. Äthyl-4-{[2-(aminocarbonyl)-phenyl]-amino}-8-methoxy-3-chinolincarboxylat.Monohydrochlorid-äthanol (5:2) aus Herstellungsverfahren 1 und Anthranilamid.

13. Äthyl-4-[(2-fluorphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolin-carboxylat.Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 1 und 2-Fluoranilin.

TEXT FEHLT
TEXT MISSING

NEXT MESSAGE

32. Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methyl-5-nitrophenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 1 und 2-Methyl-5-nitroanilin.
33. Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-methyl]-amino]-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid-äthanol (2:1) aus Herstellungsverfahren 1 und o-Methylbenzylamin, Äthanol und Hydrochlorid.
34. Äthyl-8-äthoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 3 und o-Toluidin.
35. Äthyl-8-äthoxy-4-[2-(trifluormethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Hydrobromid aus Herstellungsverfahren 3 und o-Trifluormethylanilin.
36. Äthyl-8-äthoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 3 und o-Anisidin.
37. Äthyl-8-äthoxy-4-[2-(methylthiophenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Phosphat (1:1) aus Herstellungsverfahren 3 und Methylthioanilin und alkoholischer H_3PO_4 .
38. Äthyl-5,8-dimethoxy-4-(phenylamino)-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid-hemihydrat aus Herstellungsverfahren 4 und Anilin.
39. Äthyl-5,8-dimethoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 4 und o-Toluidin.

40. Äthyl-7-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 14 und o-Toluidin.
41. Äthyl-4-(phenylamino)-6-methoxy-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 12 und Anilin.
42. Äthyl-6-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat aus Herstellungsverfahren 12 und o-Toluidin.
43. Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-5-methyl-3-chinolincarboxylat. Dihydrochlorid aus Herstellungsverfahren 5 und o-Anisidin.
44. Äthyl-8-methoxy-5-methyl-4-[2-(methylthiophenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Phosphat (2:3) aus Herstellungsverfahren 5 und 2-Methylthioanilin.
45. Äthyl-8-methoxy-5-methyl-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 5 und o-Toluidin.
46. Äthyl-4-[2-(methylphenyl)-aminol]-8-trifluormethyl-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 8 und o-Toluidin.
47. Äthyl-4-[(2-methylphenyl)-amino]-8-methylthio-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 9 und o-Toluidin.
48. Äthyl-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-8-methylthio-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 9 und o-Toluidin.
49. Äthyl-8-methylthio-4-[(2-methylthiophenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 9 und 2-Methylthioanilin.

50. Äthyl-8-methyl-4-[2-(methylthiophenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 7 und 2-Methylthioanilin.

51. Äthyl-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-8-methyl-3-chinolin-carboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 7 und o-Anisidin.

52. Äthyl-8-methyl-4-[(2-methylphenyl)-methyl]-amino-3-chinolincarboxylat. Hydrobromid aus Herstellungsverfahren 7 und 2-Methylbenzylamin.

53. Äthyl-8-chlor-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 10 und o-Anisidin.

54. Äthyl-8-cyano-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 13 und Anilin.

55. Äthyl-4-(phenylamino)-8-phenyl-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 6 und Anilin.

56. Äthyl-4-[(2-carboxyphenyl)-amino]-8-phenyl-3-chinolin-carboxylat. Hydrochlorid-hemihydrat aus Herstellungsverfahren 6 und 2-Aminobenzoesäure.

57. Äthyl-4-benzylamino-8-phenyl-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 6 und Benzylamin.

58. Äthyl-4-(phenylamino)-6,8-dimethyl-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 11 und Anilin.

59. Äthyl-4-(phenylamino)-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 2 und Anilin.
60. Äthyl-4-(phenylamino)-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 2 und Anilin.
61. Äthyl-4-benzylamino-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 2 und Benzylamin.
62. Äthyl-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 2 und o-Toluidin.
63. Äthyl-4-[2-(trifluormethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 2 und 2-Trifluormethylanilin.
64. Äthyl-4-[(2-methoxyphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 2 und o-Anisidin.
65. Äthyl-4-[(2-methylthiophenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 2 und 2-Methylthioanilin.
66. Äthyl-4-[(4-methoxy-2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 2 und 2-Methyl-4-methoxyanilin.
67. Äthyl-4-[(2-chlorphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 2 und 2-Chloranilin.
68. Äthyl-8-(dimethylamino)-4-(phenylamino)-3-chinolincarboxylat. Hydrochlorid aus Herstellungsverfahren 15 und Anilin.
69. Äthyl-8-(dimethylamino)-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 15 und o-Toluidin.

70. Äthyl-8-cyano-4-(phenylamino)-3-chinolincarboxylat

aus Herstellungsverfahren 13 und Anilin.

71. Äthyl-[(2-hydroxyphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chinolin-carboxylat aus Herstellungsverfahren 1 und o-Hydroxyanilin.

B e i s p i e l 72

8-Methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarbonsäure

Eine Mischung von Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat (15,00 g; 0,0445 Mol), 100 ml 3n-Natriumhydroxidlösung und 100 ml Äthanol wurden bei Raumtemperatur 16 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und mit 6n-Chlorwasserstoffsäurelösung auf einen p_H -Wert von 6,8 angesäuert. Der Niederschlag wurde durch Filtration gesammelt, nacheinander mit Wasser und Aceton gewaschen und an der Luft etwa 1,5 Stunden lang getrocknet. Das Gewicht des Feststoffs betrug 13,41 g (98 %); Schmelzpunkt 272°C (Zers.).

Analyse für $C_{18}H_{16}N_2O_3$:

Berechnet: C 70,12 %, H 5,23 %, N 9,09 %;

Gefunden : C 70,10 %, H 5,27 %, N 9,09 %.

B e i s p i e l 73

8-Methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarbonsäure.Hydrochlorid

Eine Portion der 8-Methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chi-

nolincarbonsäure, 4,35 g aus Beispiel 72, wurde mit 100 ml heißem absoluten Äthanol trituriert. Nach Abkühlen wurde der Feststoff durch Filtration gesammelt und man erhielt nach Trocknen an der Luft 3,87 g. Der Feststoff wurde in 25 ml absolutem Äthanol suspendiert und ätherische Chlorwasserstofflösung im Überschuß zugegeben. Es wurde eine klare Lösung erhalten. Der Zusatz von Isopropyläther lieferte einen gelben Niederschlag, der gesammelt und aus absolutem Äthanol-Isopropyläther umkristallisiert wurde. Man erhielt 3,14 g eines Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 257°C (Zers.).

Analyse für $C_{18}H_{17}N_2O_3Cl$:

Berechnet: C 62,70 %, H 4,97 %, N 8,12 %;

Gefunden : C 62,53 %, H 4,93 %, N 8,18 %.

B e i s p i e l e 74 bis 80

74. Äthyl-8-methyl-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat. Monohydrochlorid aus Herstellungsverfahren 7 und o-Toluidin.

75. Äthyl-8-methoxy-4-{{[2-(1-methyläthyl)-phenyl]-amino}-3-chinolincarboxylat aus Herstellungsverfahren 1 und o-Iso-propylanilin.

76. Äthyl-8-chlor-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat aus Herstellungsverfahren 10 und o-Toluidin.

77. Äthyl-[(2-chlor-6-methylphenyl)-amino]-8-methoxy-3-chi-

nolincarboxylat. Monohydrochlorid aus Herstellungsverfahren 1 und 2-Chlor-6-methylanilin.

78. Äthyl-8-methoxy-4-[(2,3-dimethylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Monosulfat aus Herstellungsverfahren 1 und 2,3-Dimethylanilin.

79. Äthyl-8-methoxy-4-[(2-nitrophenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat aus Herstellungsverfahren 1 und 2-Nitroanilin.

80. Äthyl-8-methoxy-4-[(2-nitrophenyl)-amino]-3-chinolin-carboxylat. Äthylsulfat (1:1), Äthanol (1:1) aus Beispiel 79 und konzentrierter Schwefelsäure in absolutem Äthanol.

B e i s p i e l 81

1-Methyläthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Monohydrochlorid-monohydrat

Zu 150 ml trockenem 2-Propanol wurden 2 Natriumpellets, gefolgt von Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat (5,38 g; 15,99 mMol), gelöst in 50 ml trockenem 2-Propanol, zugegeben. Die Lösung wurde gerührt und unter Ausschluß von Feuchtigkeit 6 Stunden lang am Rückfluß erhitzt, während welcher Zeit 120 ml Destillat in einer Dean-Starke-Falle gesammelt und verworfen wurden. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in 50 ml 2,9 molarer Chlorwasserstoffsäure gelöst und 100 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wurde mittels 1-molarem wässrigeren Bicarbonat auf einen pH-

Wert von 8 eingestellt und das Öl, welches sich abschied, dreimal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingedampft und man erhielt 4,60 g (82 %) der freien Base der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 120° bis 122°C nach Umkristallisation aus Aceton-Hexan.

Die freie Base wurde in Isopropyläther gelöst und ätherische Chlorwasserstoffsäure zugesetzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand aus Methylenchlorid-Aceton umkristallisiert, wodurch man die Titelverbindung als gelbkristallinen Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 140° bis 143°C erhielt.

B e i s p i e l 82

2-(Methoxyäthyl)-8-methoxy-4-[(methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat

Nach dem Verfahren von Beispiel 81 wurde die Verbindung von Beispiel 3 mit 2-Methoxyäthanol unter Bildung der Titelverbindung umgeestert.

B e i s p i e l 83

3-(Dimethylamino)-äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat

Bei einem ähnlichen Verfahren, wie das in Beispiel 81 beschriebenen, wird die Verbindung von Beispiel 3 mit 2-Dimethylaminoäthanol unter Bildung der Titelverbindung umgesetzt, wobei man Natriumäthoxidkatalysator und Toluollösungsmittel einsetzt.

B e i s p i e l 84

3-(Dimethylamino)-propyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat

Nach einem ähnlichen Verfahren, wie das in Beispiel 81 beschriebene, wird die Verbindung von Beispiel 3 mit 3-Dimethylamino-1-propanol unter Bildung der Titelverbindung umgesetzt, wobei man Toluollösungsmittel einsetzt.

B e i s p i e l 85

2-(Dimethylamino)-äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat. Fumarat (1:1,5)

Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 83 und Fumarsäure hergestellt.

B e i s p i e l 86

3-(Dimethylamino)-propyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Dihydrochlorid-monohydrat

Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung des Beispiels 84 und ätherischem Chlorwasserstoff hergestellt.

B e i s p i e l 87

Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.Äthansulfonat (1:1) (Salz)

Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 3 und Äthansulfinsäure in absolutem Äthanol hergestellt.

B e i s p i e l 88

Äthyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat.2-Hydroxyäthansulfonat (1:1) (Salz)

Die Titelverbindung wurde aus der Verbindung von Beispiel 3 und 2-Hydroxyäthylsulfinsäure in absolutem Äthanol hergestellt.

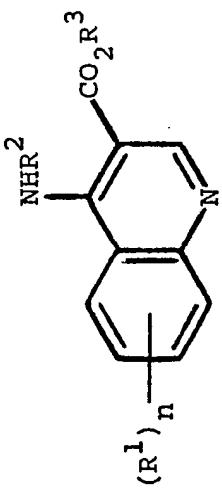
B e i s p i e l 89

Allyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)-amino]-3-chinolincarboxylat

Nach einem ähnlichen Verfahren, wie das von Beispiel 81, wurde die Titelverbindung unter Ersatz von 2-Propanol durch Allylalkohol hergestellt.

3011490

Tabelle I
(Beispiele 1 bis 88)



| Beispiel Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | Salz | Fp. (°C) |
|-----------------|----------------------|--|---------------------------------|---|-------------|
| 1 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 191-193,5 |
| 2 | 8-CH ₃ O- | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | - | 120-121 |
| 3 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 138,5-140 |
| 4 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 192-194 |
| 5 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | H ₂ SO ₄ | - |
| 6 | 8-CH ₃ O- | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | H ₃ PO ₄ | 99-102 |
| 7 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 165,5-168 |
| 8 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ S-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 204-207 |
| 9 | 8-CH ₃ O- | 2-Cl-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 275-278 |
| 10 | 8-CH ₃ O- | 2-CN-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 193-194,5 |
| 11 | 8-CH ₃ O- | 2-CF ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 204-206,5 |
| 12 | 8-CH ₃ O- | 2-NH ₂ OC-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | 1HCl.O, 4C ₂ H ₅ OH | 199-201* |
| 13 | 8-CH ₃ O- | 2-F-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 251-254 |
| | | | | | 204-206 |

130011/0578

| Beispiel Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | Salz | Fp. (°C) |
|-----------------|------------------------------------|--|---------------------------------|--|-------------|
| 14 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 203-204* |
| 15 | 8-CH ₃ O- | CH ₃ (-CH ₂) ₃ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 171-172* |
| 16 | 8-CH ₃ O- | 3-CH ₃ C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl.H ₂ O | 156-158* |
| 17 | 8-CH ₃ O- | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl.H ₂ O | 155-156* |
| 18 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ - | C ₂ H ₅ - | - | 132-137 |
| 19 | 8-CH ₃ O- | 2,6(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ - | C ₂ H ₅ - | - | 160-163 |
| 20 | 8-CH ₃ O- | 2,6(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ - | C ₂ H ₅ - | HBr | 182-184 |
| 21 | 8-CH ₃ O- | C ₆ H ₅ (CH ₃)CH- | C ₂ H ₅ - | H ₂ O | 97-99 |
| 22 | 8-CH ₃ O- | 2-Cl-5-CH ₃ O-C ₆ H ₃ - | C ₂ H ₅ - | HBr | 160-162 |
| 23 | 8-CH ₃ O- | 3-CH ₃ S-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 123-124,5 |
| 24 | 8-CH ₃ O- | C ₆ H ₅ CH ₂ - | C ₂ H ₅ - | H ₃ PO ₄ .CH ₃ OH | 221-223 |
| 25 | 8-CH ₃ O- | 2,4(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ - | C ₂ H ₅ - | - | 128-131 |
| 26 | 8-CH ₃ O- | 2-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 208* |
| 27 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ - | C ₂ H ₅ - | - | 176-176 |
| 28 | 8-CH ₃ O- | 2-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 152-153 |
| 29 | 8-CH ₃ O- | 2-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | 2H ₃ PO ₄ | 140-142 |
| 30 | 8-CH ₃ O- | 2-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | H ₂ SO ₄ | 177-178,5 |
| 31 | 8-CH ₃ O- | 2,6-Cl-C ₆ H ₃ - | C ₂ H ₅ - | - | 178-180 |
| 32 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -5-NO ₂ -C ₆ H ₃ - | C ₂ H ₅ - | - | 251,5-253 |
| 33 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ - | C ₂ H ₅ - | HCl.1/2C ₂ H ₅ OH | 197,5-198 |
| 34 | 8-C ₂ H ₅ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 208-209 |

- 45 -

3011490

- 31 -

130011/0578

- /32 -

3011490

| Beispiel Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | Salz | F.P. (°C) |
|-----------------|---|--|---------------------------------|-----------------------------------|--------------|
| 35 | 8-C ₂ H ₅ O- | 2-CF ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HBr | 185-191* |
| 36 | 8-C ₂ H ₅ O- | 2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 205-206,5 |
| 37 | 8-C ₂ H ₅ O- | 2-CH ₃ S-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | 185-190 | |
| 38 | 5,8(CH ₃ O) ₂ - | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | H ₃ PO ₄ | 166-167 |
| 39 | 5,8(CH ₃ O) ₂ - | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl.1/2H ₂ O | 156-158* |
| 40 | 7-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | |
| 41 | 6-CH ₃ O- | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 147-159* |
| 42 | 6-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 99,5-102,5 |
| 43 | 5-CH ₃ -8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 193* |
| 44 | 5-CH ₃ -8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ S-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | 2HCl | 183-185* |
| 45 | 5-CH ₃ -8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | 1.5H ₃ PO ₄ | 204-205 |
| 46 | 8-CF ₃ - | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 167,5-169 |
| 47 | 8-CH ₃ S- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 147-148 |
| 48 | 8-CH ₃ S- | 2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 168-170 |
| 49 | 8-CH ₃ S- | 2-CH ₃ S-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 169-172 |
| 50 | 8-CH ₃ - | 2-CH ₃ S-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 140,5-142 |
| 51 | 8-CH ₃ - | 2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 172-174* |
| 52 | 8-CH ₃ - | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 186-188 |
| 53 | 8-Cl- | 2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HBr | 182-183 |
| 54 | 8-CN- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 203-205* |
| 55 | 8-C ₆ H ₅ - | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | - | 215-219 |
| | | | | - | 123-125 |

130011/0578

3011490

| Beispiel Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | Salz | FP. (°C) |
|-----------------|--------------------------------------|--|---------------------------------|-------------------------|-------------|
| 56 | 8-C ₆ H ₅ - | 2-COOH-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl.1/2H ₂ O | 213-214 |
| 57 | 8-C ₆ H ₅ - | C ₆ H ₅ CH ₂ - | C ₂ H ₅ - | - | 130-131 |
| 58 | 6,8(CH ₃) ₂ - | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | - | 164,5-165 |
| 59 | H- | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | - | 100-102** |
| 60 | H- | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 193-195* |
| 61 | H- | C ₆ H ₅ CH ₂ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 195,5-196 |
| 62 | H- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 170-171* |
| 63 | H- | 2-CF ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 168,5-170 |
| 64 | H- | 2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 172-174,5 |
| 65 | H- | 2-CH ₃ S-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 186-187* |
| 66 | H- | 2-CH ₃ -4-OCH ₃ -C ₆ H ₃ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 178-179* |
| 67 | H- | 2-Cl-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 204-205* |
| 68 | 8-(CH ₃) ₂ N- | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 179-181 |
| 69 | 8-(CH ₃) ₂ N- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 110-114 |
| 70 | 8-CN | C ₆ H ₅ - | C ₂ H ₅ - | - | 194-196 |
| 71 | 8-CH ₃ O- | 2-OH-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 229-231 |
| 72 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | H | - | 272* |
| 73 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | H | HCl | 257 |
| 74 | 8-CH ₃ - | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 162-164 |
| 75 | 8-CH ₃ O- | 2-(CH ₃) ₂ CH-C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 136-138 |
| 76 | 8-Cl | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 189-191 |

130011/0578

3011490

| Beispiel Nr. | R ¹ | R ² | R ³ | Salz | ^{F.P.} (°C) |
|-----------------|----------------------|--|--|---|-------------------------|
| 77 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HCl | 207-209 |
| 78 | 8-CH ₃ O- | 2,3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ | C ₂ H ₅ - | H ₂ SO ₄ | 177-181 |
| 79 | 8-CH ₃ O- | 2-NO ₂ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | - | 180-182 |
| 80 | 8-CH ₃ O- | 2-NO ₂ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | C ₂ H ₅ OH | 85-90 |
| 81 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | (CH ₃) ₂ HC- | HCl.H ₂ O | 140-143 |
| 82 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | CH ₃ O(CH ₂) ₂ - | HCl | 184-187 |
| 83 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | (CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ - | - | 100-103 |
| 84 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | (CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ - | - | 95-97,5 |
| 85 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | (CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ - | Fumarat | 186-189 |
| 86 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | (CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₃ - | .H ₂ O.HCl | 177-180 |
| 87 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | CH ₃ CH ₂ SO ₂ OH | 113-116 |
| 88 | 8-CH ₃ O- | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ - | C ₂ H ₅ - | HO-CH ₂ CH ₂ SO ₂ OH | 142-145 |

* Die Verbindung schmolz unter Zersetzung.

** Verglichen mit einem Schmelzpunkt von 99° bis 100°C, angegeben in J. Pharm. Chem. Soc., 1389 (1951).

130011/0578

T a b e l l e IIAnalytische Daten der Beispiele 1 bis 88

| Beispiel Nr. | Bruttoformel | Berechnet | | | Gefunden | | |
|-----------------|---|-----------|------|-------|----------|------|-------|
| | | C | H | N | C | H | N |
| 1 | C ₂₀ H ₂₁ C ₁ N ₂ O ₃ | 64,63 | 5,68 | 7,51 | 64,36 | 5,65 | 7,62 |
| 2 | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ | 70,79 | 5,63 | 8,69 | 70,91 | 5,65 | 8,77 |
| 3 | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ | 71,41 | 5,99 | 8,33 | 71,52 | 5,94 | 8,35 |
| 4 | C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₇ S | 55,29 | 5,10 | 6,45 | 55,68 | 5,02 | 6,42 |
| 5 | C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₇ P | 55,30 | 5,34 | 6,45 | 54,92 | 5,37 | 6,53 |
| 6 | C ₁₉ H ₁₉ C ₁ N ₂ O ₃ | 63,60 | 5,34 | 7,81 | 63,25 | 5,33 | 7,69 |
| 7 | C ₂₀ H ₂₁ C ₁ N ₂ O ₄ | 61,78 | 5,44 | 7,20 | 61,55 | 5,57 | 7,07 |
| 8 | C ₂₀ H ₂₁ C ₁ N ₂ O ₃ S | 59,33 | 5,23 | 6,92 | 59,04 | 5,38 | 6,87 |
| 9 | C ₁₉ H ₁₈ C ₁ N ₂ O ₃ | 58,03 | 4,61 | 7,12 | 57,89 | 4,69 | 7,13 |
| 10 | C ₂₀ H ₁₈ C ₁ N ₃ O ₃ | 62,59 | 4,73 | 10,95 | 62,23 | 4,95 | 10,73 |
| 11 | C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ F ₃ C ₁ | 56,28 | 4,25 | 6,56 | 56,33 | 4,34 | 6,60 |
| 12 | C ₁₀ 4H ₁₁ 2Cl ₁ N ₁ O ₂ 2 | 59,44 | 5,37 | 10,00 | 59,25 | 5,21 | 10,03 |
| 13 | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ FC ₁ | 60,56 | 4,81 | 7,43 | 60,28 | 4,87 | 7,32 |
| 14 | C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₄ C ₁ | 62,92 | 5,28 | 6,99 | 62,56 | 5,48 | 6,76 |
| 15 | C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₃ C ₁ | 60,26 | 6,84 | 8,26 | 59,39 | 6,80 | 8,20 |
| 16 | C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₄ C ₁ | 61,46 | 5,93 | 7,17 | 61,40 | 5,92 | 7,21 |
| 17 | C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₄ C ₁ | 61,46 | 5,93 | 7,17 | 61,73 | 5,76 | 7,33 |
| 18 | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ | 68,84 | 6,05 | 7,65 | 68,61 | 6,04 | 7,51 |

130011/0578

- 35 -

| Beispiel Nr | Bruttoformel | Berechnet | | | Gefunden | | |
|----------------|---|-----------|------|-------|----------|------|-------|
| | | C | H | N | C | H | N |
| 19 | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ | 71,98 | 6,33 | 7,99 | 72,16 | 6,33 | 8,01 |
| 20 | C ₂₁ H ₂₃ BrN ₂ O ₃ | 58,48 | 5,37 | 6,49 | 58,48 | 5,41 | 6,52 |
| 21 | C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ | 68,46 | 6,57 | 7,60 | 68,47 | 6,51 | 7,59 |
| 22 | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄ ClBr | 51,35 | 4,31 | 5,99 | 51,27 | 4,30 | 6,04 |
| 23 | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S | 65,20 | 5,47 | 7,60 | 65,18 | 5,48 | 7,66 |
| 24 | C ₂₁ H ₂₇ N ₂ O ₈ P | 54,08 | 5,84 | 6,01 | 54,32 | 5,58 | 6,23 |
| 25 | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₅ | 65,96 | 5,80 | 7,33 | 66,06 | 5,75 | 7,28 |
| 26 | C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₄ Cl | 62,61 | 5,75 | 6,95 | 62,61 | 5,84 | 6,94 |
| 27 | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ | 68,84 | 6,05 | 7,65 | 68,94 | 6,06 | 7,68 |
| 28 | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ | 71,98 | 6,33 | 7,99 | 72,02 | 6,29 | 8,03 |
| 29 | C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₁₁ P ₂ | 46,16 | 5,17 | 5,13 | 46,07 | 5,22 | 5,12 |
| 30 | C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₇ S | 56,24 | 5,39 | 6,25 | 56,09 | 5,43 | 6,24 |
| 31 | C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₃ Cl ₂ | 58,33 | 4,12 | 7,16 | 58,52 | 4,13 | 7,21 |
| 32 | C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₅ | 62,99 | 5,02 | 11,02 | 63,02 | 5,08 | 11,03 |
| 33 | C ₄₄ H ₅₂ N ₄ O ₇ Cl ₂ | 64,46 | 6,39 | 6,83 | 64,09 | 6,22 | 6,96 |
| 34 | C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₃ Cl | 65,20 | 5,99 | 7,24 | 65,25 | 6,01 | 7,26 |
| 35 | C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃ F ₃ Br | 51,97 | 4,15 | 5,77 | 52,22 | 4,14 | 5,89 |
| 36 | C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₄ Cl | 62,61 | 5,75 | 6,95 | 62,67 | 5,76 | 7,05 |
| 37 | C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₇ SP | 52,50 | 5,75 | 5,83 | 52,08 | 5,35 | 5,77 |
| 38 | C ₂₀ H ₂₁ C ₁ N ₂ O ₄ | 60,37 | 5,57 | 7,04 | 60,22 | 5,55 | 7,05 |
| 39 | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₄ | 68,84 | 6,05 | 7,67 | 69,19 | 6,09 | 7,70 |

130011/0578

| Beispiel Nr. | Bruttoformel | Berechnet | | | Gefunden | | |
|-----------------|--|-----------|------|-------|----------|------|-------|
| | | C | H | N | C | H | N |
| 40 | C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl | 64,43 | 5,68 | 7,51 | 64,71 | 5,76 | 7,54 |
| 41 | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ | 70,79 | 5,63 | 8,69 | 70,96 | 5,66 | 8,62 |
| 42 | C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl | 64,43 | 5,68 | 7,51 | 64,40 | 9,67 | 7,62 |
| 43 | C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ Cl ₂ | 57,41 | 5,50 | 6,38 | 57,02 | 5,79 | 6,25 |
| 44 | C ₄₂ H ₅₃ N ₄ O ₁₈ S ₂ P ₃ | 47,64 | 5,04 | 5,29 | 48,06 | 5,08 | 5,43 |
| 45 | C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃ | 71,98 | 6,33 | 7,99 | 72,32 | 6,35 | 8,02 |
| 46 | C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂ | 64,17 | 4,58 | 7,48 | 64,16 | 4,62 | 7,49 |
| 47 | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ S | 68,16 | 5,72 | 7,95 | 68,19 | 5,76 | 8,14 |
| 48 | C ₂₀ H ₂₁ C ₁ N ₂ O ₃ S | 59,33 | 5,23 | 6,92 | 59,55 | 5,32 | 6,86 |
| 49 | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂ | 62,47 | 5,24 | 7,29 | 62,16 | 5,16 | 7,12 |
| 50 | C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₂ SCl | 61,77 | 5,44 | 7,20 | 61,84 | 5,41 | 7,31 |
| 51 | C ₂₀ H ₂₁ C ₁ N ₂ O ₃ | 64,73 | 5,68 | 7,51 | 64,47 | 5,61 | 7,50 |
| 52 | C ₂₁ H ₂₃ BrN ₂ O ₂ | 60,73 | 5,58 | 6,93 | 60,76 | 5,60 | 6,82 |
| 53 | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ Cl ₂ | 58,03 | 4,61 | 7,12 | 57,97 | 4,65 | 7,11 |
| 54 | C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ | 72,49 | 5,17 | 12,68 | 72,16 | 5,26 | 12,54 |
| 55 | C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ | 78,24 | 5,47 | 7,60 | 78,22 | 5,47 | 7,50 |
| 56 | C ₅₀ H ₄₄ Cl ₂ N ₄ O ₉ | 65,57 | 4,84 | 6,11 | 66,04 | 5,00 | 6,09 |
| 57 | C ₂₅ H ₂₃ N ₂ O | 78,32 | 6,05 | 7,31 | 78,52 | 5,90 | 7,30 |
| 58 | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ | 74,98 | 6,71 | 8,74 | 75,22 | 6,37 | 8,77 |
| 59 | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ | 73,96 | 5,52 | 9,58 | 74,12 | 5,64 | 9,42 |

130011/0578

- 27 -

1490

| Beispiel Nr. | Bruttoformel | Berechnet | | | | Gefunden | | | |
|-----------------|---|-----------|------|-------|-------|----------|-------|----|----|
| | | C | H | N | C | H | | | |
| 60 | C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₂ Cl | 65,75 | 5,21 | 8,52 | 65,85 | 5,29 | 8,56 | | |
| 61 | C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₂ | 66,56 | 5,59 | 8,17 | 66,80 | 5,61 | 8,12 | | |
| 62 | C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₂ Cl | 66,57 | 5,59 | 8,17 | 66,80 | 5,70 | 8,19 | | |
| 63 | C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₂ F ₃ Cl | 57,51 | 4,06 | 7,06 | 57,85 | 4,08 | 7,13 | | |
| 64 | C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ | 63,60 | 5,34 | 7,81 | 63,67 | 5,30 | 7,78 | | |
| 65 | C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₂ SCl | 60,87 | 5,11 | 7,47 | 60,97 | 5,30 | 7,39 | | |
| 66 | C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₃ Cl | 64,43 | 5,68 | 7,51 | 64,14 | 5,70 | 7,52 | | |
| 67 | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ Cl ₂ | 59,52 | 4,44 | 7,71 | 59,26 | 4,42 | 7,67 | | |
| 68 | C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₂ Cl | 64,60 | 5,96 | 11,30 | 64,60 | 5,96 | 11,39 | | |
| 69 | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ | 72,18 | 6,63 | 12,03 | 72,24 | 6,57 | 12,09 | 52 | |
| 70 | C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ | 71,91 | 4,76 | 13,24 | 71,95 | 4,86 | 13,26 | | |
| 71 | C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄ | 67,45 | 5,36 | 8,78 | 67,49 | 5,38 | 8,50 | | |
| 72 | C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ | 70,12 | 5,23 | 9,09 | 70,10 | 5,27 | 9,09 | | |
| 73 | C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₃ Cl | 62,70 | 4,97 | 8,12 | 62,53 | 4,93 | 8,18 | | |
| 74 | C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₂ | 67,32 | 5,93 | 7,85 | 67,22 | 5,92 | 7,83 | | |
| 75 | C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃ | 72,51 | 6,64 | 7,69 | 72,56 | 6,55 | 7,67 | | |
| 76 | C ₁₉ H ₁₇ N ₂ O ₂ Cl | 66,90 | 5,03 | 8,22 | 66,60 | 5,14 | 8,20 | | |
| 77 | C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ Cl ₂ | 58,98 | 4,95 | 6,88 | 58,90 | 4,94 | 6,90 | 3 | |
| 78 | C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₇ S | 56,24 | 5,39 | 6,25 | 56,37 | 5,42 | 6,28 | 1 | |
| 79 | C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₅ | 62,12 | 4,66 | 11,44 | 62,05 | 4,66 | 11,54 | 4 | 90 |

130011/0578

3011490

- 53 -

| Beispiel Nr. | Bruttoformel | Berechnet | | | Gefunden | | |
|-----------------|--------------------------|-----------|------|-------|----------|------|-------|
| | | C | H | N | C | H | N |
| 80 | $C_{23}H_{29}N_3O_{10}S$ | 51,20 | 5,42 | 7,79 | 51,20 | 5,36 | 8,01 |
| 81 | $C_{21}H_{25}ClN_2O_4$ | 62,30 | 6,22 | 6,92 | 63,49 | 6,23 | 6,94 |
| 82 | $C_{21}H_{23}ClN_2O_4$ | 62,61 | 5,75 | 6,95 | 62,72 | 5,76 | 7,04 |
| 83 | $C_{22}H_{25}N_3O_3$ | 69,64 | 6,64 | 11,07 | 69,73 | 6,64 | 11,07 |
| 84 | $C_{23}H_{27}N_3O_3$ | 70,21 | 6,92 | 10,68 | 70,42 | 6,95 | 10,67 |
| 85 | $C_{28}H_{31}N_3O_9$ | 60,75 | 5,64 | 7,59 | 60,89 | 5,69 | 7,53 |
| 86 | $C_{23}H_{31}Cl_2N_3O_4$ | 57,03 | 6,45 | 8,67 | 57,05 | 6,31 | 8,79 |
| 87 | $C_{22}H_{26}N_2O_6S$ | 59,18 | 5,87 | 6,27 | 59,16 | 5,93 | 6,25 |
| 88 | $C_{22}H_{26}N_2O_7S$ | 57,13 | 5,67 | 6,06 | 57,08 | 5,71 | 6,10 |

130011/0578

Pharmakologie

Die Wirkung der erfindungsgemäßen 4-Amino-3-chinolincarbon-säuren und deren Estern auf die Magensekretion wurde bei Ratten und Hunden studiert. Die Inhibierung der Sekretion wurde gemessen und in Prozenten der Magensäureproduktion angegeben. Antiulcus-Untersuchungen wurden ebenfalls bei Ratten durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit einer bevorzugten Verbindung der vorliegenden Erfindung sind nachfolgend beschrieben. Andere Verbindungen dieser Erfindung zeigen qualitativ ähnliche Wirkungen in einer oder mehreren dieser Untersuchungen.

T a b e l l e III

Wirkung der Verbindung des Beispiele 1
auf die angeregte Magensekretion

| Spezies | Dosis (μ Mol/kg) | Verab- reichungs- weg | Anregungsmittel | Inhi-* bierung (%) |
|---------|--------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------------|
| Ratte** | 0,3 - 8,1 | IV | Histamin | 43 - 96 |
| Ratte** | 0,3 - 10,7 | ID | Histamin | 40 - 70 |
| Ratte** | 0,3 - 8,1 | IV | Tetragastrin | 27 - 85 |
| Ratte** | 0,9 - 8,1 | IV | Methacholin | 25 - 76 |
| Hund*** | 2,7 und 8,1 | IV | Nahrungsmittel | 50 und 83 |
| Hund*** | 32,4 | PO | Nahrungsmittel | 56 |

Fußnoten zur Tabelle siehe nächste Seite.

Fußnoten zur Tabelle III:

- * Die Inhibierung wurde als Produktion der Magensäure gemessen.
- ** Die Ratten wurden gemäß einer Modifikation des Verfahrens von Ghosh und Shield, 1958, Brt. J. Pharmacol. 13:54 bis 61 untersucht.
- *** Die Hunde waren solche mit Beuteln nach Heidenhain.

Die Verbindung des Beispiels 1 wurde an Ratten mit Pylorusligatur verabreicht, die keine künstliche Anregung der Magensekretion erhalten hatten. Die verwendeten Dosen waren 33 bis 134 $\mu\text{Mol}/\text{kg}$; die Säureproduktion wurde um 38 bis 55 % inhibiert.

Die Wirkungen der Verbindung von Beispiel 1 gegen Magengeschwüre wurde bei Ratten untersucht, und zwar nach dem Verfahren von Shay et al., 1945, Gastroenterology, 5:43 bis 61. Der Schutz gegen Ulcusbildung von 4 bis 90 % wurde durch Dosen von 12 bis 198 $\mu\text{Mol}/\text{kg}$ erzielt.

Für therapeutische Zwecke in Bezug auf die Steuerung der Säurefreisetzung infolge einer Stimulierung durch Histamin und der Kontrolle von Magengeschwüren, oder der Bekämpfung von Magengeschwüren bei Säugetieren, können wirksame Mengen der vorstehend genannten Verbindungen der allgemeinen Formel I auf üblichen Verabreichungswegen für Pharmaka in übli-

chen Formen, wie beispeilsweise oral in Lösung, in Emulsionen, Suspensionen, Pillen, Tabletten, Pastillen, Rautenpastillen, Pellets, Kapseln und dergleichen in pharmazeutisch verträglichen Trägern, oder parenteral in Form von sterilen Lösungen oder Mischungen, an das lebende Tier verabreicht werden.

Der verwendete pharmazeutische Träger kann beispielsweise entweder ein Feststoff oder eine Flüssigkeit sein. Beispiele für feste Träger sind Lactose, Rohrzucker, Talk, Gelatine, Agar, Pektin, Gummi arabicum, Magnesiumstearat, Stearinäsäure und dergleichen. Beispiele von flüssigen Trägern sind Sirup, Erdnußöl (Arachisöl), Olivenöl, Wasser oder eine beliebige, parenteral verträgliche Flüssigkeit.

Obwohl für eine leichtere Therapie bei einer Magenreizung oder in Fällen der Verabreichung an Subjekte mit niedrigem Körpergewicht sehr kleine Mengen der aktiven Materialien gemäß der vorliegenden Erfindung wirksam sind, enthalten Einheitsdosierungen gewöhnlich den aktiven Bestandteil in einer solchen Menge, daß dem Subjekt 2 bis 6 mg/kg zugeführt werden. Einheitsdosierungen können variierende Mengen von 100 bis 500 mg an aktivem Mittel, vorzugsweise für einen erwachsenen Menschen von 200 bis 500 mg, enthalten. Der aktive Bestandteil wird bevorzugt in gleichen Dosen ein- bis viermal

pro Tag verabreicht. Die tägliche Dosis wird von etwa 100 bis etwa 1200 mg, besonders bevorzugt von etwa 300 bis 900 mg variieren. Es ist lediglich erforderlich, daß der aktive Bestandteil eine wirksame Menge darstellt, d.h. daß eine geeignete wirksame Dosierung erzielt wird, die mit der verwendeten Dosierungsform verträglich ist. Die genauen individuellen Dosierungen, als auch die Tagesdosen, werden selbstverständlich nach üblichen medizinischen Standardgrundsätzen unter der Leitung eines Arztes oder Veterinärmediziners bestimmt werden.

Die nachfolgenden Formulierungen sind repräsentativ:

1. Kapseln

| Bestandteile | Menge (mg) |
|---|---------------|
| <hr/> | |
| Aktiver Bestandteil, z.B. Verbindung von Beispiel 1 = Äthyl- 8-methoxy-4-(2-methylphenyl)-amino-3- chinolincarboxylat.Hydrochlorid | 200 |
| Rohrzucker | 100 |
| Stärke | 30 |
| Talk | 5 |
| Stearinsäure | 3 |
| | <u>338</u> |

Die Bestandteile werden gemischt und in Gelatinekapseln abgefüllt.

2. Tabletten

| Bestandteile | Menge in mg pro Tablette |
|--|-----------------------------|
| Aktiver Bestandteil, z.B. Verbindung von Beispiel 1 = Äthyl-8-methoxy-4-(2-methylphe- nyl)-amino-3-chinolincarboxy- lat.Hydrochlorid | 350,0 |
| Alginsäure | 20,0 |
| Calcium- und Ammoniumalginat | 40,0 |
| Stärke | 54,0 |
| Lactose | 75,0 |
| Magnesiumstearat | 2,2 |
| | <u>721,2</u> |

Die Mischungen aus allen Bestandteilen mit Ausnahme des Magnesiumstearats und der Hälfte des Calcium- und Ammoniumalginats wird gemischt, mit Äthanol granuliert und durch ein Nr. 8 mesh-Sieb (Sieb mit einer Maschenweite von ca. 2,4 mm) hindurchpassiert und die Mischung 16 Stunden lang bei 140°F (60°C) getrocknet. Das getrocknete, granulierte Material wird dann gründlich mit dem Rest des Calcium- und Ammoniumalginats

- 45 -
- 59 -

3011490

und dem Magnesiumstearat gemischt und tablettiert.

3. Intravenöse Injektion

| Bestandteile | Menge (mg) |
|---|---------------|
| <hr/> | |
| Aktiver Bestandteil, z.B. Verbindung von Beispiel 1 = Äthyl-8-methoxy-4-(2-methylphenyl)- amino-3-chinolincarboxylat.Hydro- chlorid | 200 |
| Wasser | 2 000 |
| Konservierungsmittel, z.B. Chlorbutanol | <u>20</u> |
| | <u>2 220</u> |